

**Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A neuropátiás fájdalom diagnosztikájáról és gyógyszeres kezeléséről**

Készítette: A Neurológiai Szakmai Kollégium

Tartalomjegyzék

1. *A neuropátiás fájdalommal kapcsolatos tudnivalók rövid összefoglalása*
2. *Vékonyrost neuropátia*
3. *Az irányelv célja*
4. *Célcsoportok*
5. *Az irányelvet összeállító bizottság tagjai és a véleményezők*
6. *Összeférhetetlenségi nyilatkozat*
7. *Az irányelv gyakorlati kipróbálása*
8. *Az irányelv érvényessége*
9. *A neuropátiás fájdalom diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos adatok áttekintésének módszere*
10. *A neuropátiás fájdalom diagnosztikájával kapcsolatos tudományos eredmények összefoglalása*
11. *A neuropátiás fájdalom gyógyszeres kezelésével kapcsolatos tudományos eredmények összefoglalása*
12. *Eddigi irányelvek*
13. *A Neurológiai Szakmai Kollégium ajánlásai*
14. *Költséghatékonysági elemzés*
15. *Appendix*
16. *Hivatkozások*

1. A neuropátiás fájdalommal kapcsolatos tudnivalók összefoglalása

A neuropátiás fájdalom - a Fájdalom Társaságok Nemzetközi Szövetségének (IASP) meghatározása szerint - az idegrendszer károsodása, vagy működészavara következtében jön létre. A definíció szűkebb és tágabb értelemben is értelmezhető. A szűkebb, a károsodáson alapuló értelmezés jó összhangban van a jelenlegi, károsodáson alapuló kezelési javaslatokkal. A tágabb, a működészavarra alapozott értelmezés a patomechanizmusban alapvető jelentőséggel bíró hiperexcitabilitásra és idegrendszeri plaszticitásra hívja fel a figyelmet. A funkciózavart is magába foglaló definíció azonban számos vélemény szerint túlságosan kiszélesíti a neuropátiás fájdalomhoz sorolható állapotok körét.

A neuropátiás fájdalomnak - a szöveti károsodás által okozott nociceptív fájdalomtól eltérően - nincs a szervezet szempontjából hasznos, védő szerepe.

A neuropátiás fájdalomhoz gyakran csatlakoznak az életminőséget rontó pszichés tünetek.

Gyakoriság

A neuropátiás fájdalom gyakoriságát illetően nincsenek pontos hazai epidemiológiai adatok. Becslések alapján a diabéteszes neuropátiás betegek egyharmada, az ismeretlen eredetű polineuropátiások 65 – 80 %- a, a stroke-on átesett betegek 8 %- a százalékáa, a gerincvelő sérültek, övsömörön átesett 60 év feletti betegek 50 %- a szenved neuropátiás fájdalomtól. A trigeminus neuralgia prevalenciája 100-200/ 1 millió lakos körüli.

Anatómia

Neuropátiás fájdalom kialakulásához vezethet a perifériás és a centrális idegrendszer különböző részeinek bántalma. A periférián elsősorban az idegtörzsek vékony rostjai, a központi idegrendszerben pedig a spinothalamo-corticalis pályák érintettek.

Kórélettan

A neuropátiás fájdalom kialakulása komplex, jelenleg minden részletében még nem ismert folyamat. A bonyolult perifériás és centrális mechanizmusok közül a legfontosabbak a membrán hyperexcitabilitás ektópiás kislülésekkel, a perifériás és centrális szenzitizáció, a gátló mechanizmusok kiesése és a centrális reorganizáció. A folyamatok eredményeként fokozódik a sejtek ingerlékenysége, megnövekedik receptív területük és fokozottabban továbbítanak fájdalom impulzusokat, ill. Nem fájdalmas ingerek is fájdalmat váltanak ki. Az adott betegben a különböző jelenségek külön-külön, keveredve, ill. Időről-időre változva jelenhetnek meg.

Etiológia

A neuropátiás fájdalom kiváltásában toxikus, keringési, traumás, gyulladással, tumoros, metabolikus és iatrogén tényezők egyaránt szerepet játszhatnak. A metabolikus okok közül a fájdalmas neuropátiát okozó cukorbetegség és az alkohol a leggyakoribb.

Időbeli lefolyás

A fájdalmak fennállásuk időtartama szerint lehetnek akutak, vagy krónikusak. A három hónapnál hosszabb ideje fennálló fájdalmat tartjuk krónikus fájdalomnak. A neuropátiás fájdalmak többsége általában krónikus.

Panaszok, tünetek

A neuropátiás fájdalom jellegzetességei a folyamatos égő, perzselő, szűrő, égető érzés, a végtagok éjszakai égő fájdalma és a rohamokban jelentkező nyilalló, hasogató, áramütésszerű, villanyozó fájdalmak. Mindezek mellett fonákérzések jelentkezhetnek: paresztézia (spontán fellépő abnormális de nem kellemetlen érzés), dízesztézia (abnormális és kellemetlen), hiperalgécia (minimálisan fájdalmas inger heves fájdalmat okoz), allodínia (fájdalmatlan inger által kiváltott fájdalom).

A fájdalomhoz sűrűn társuló hangulatzavar, alvászavar és szorongás egy önmagát erősítő kört alkotva jelentősen fokozhatja a beteg szenvedését.

2. Vékonyrost neuropátia

A perifériás idegtörzseket különböző vastagságú rostok alkotják, ezek jelentős része kisebb átmérőjű A delta és C rost.

„A” delta rostok: a hideg érzet szállításában, ill. A hideg és a mechanikai nocicepcióban játszanak szerepet, de van vegetatív - preganglionáris szimpatikus és a paraszimpatikus kolinerg – szerepük is.

„C” rostok: meleg és nociceptív ingereket továbbítanak és szintén van vegetatív – posztganglionáris – funkciójuk.

A vékony rost neuropátia definíciója:

Olyan neuropátia, melyet autonóm tünetek és/vagy pozitív (spontán, vagy stimulus indukált) és negatív szenzoros tünetek jellemeznek. Létrejöttét az *A delta és C rostok szelektív diszfunkciója* okozza. Kimutatása speciális neurofiziológiai és neuropatológiai módszerekkel lehetséges. A vékony rost neuropátiák a perifériás neuropátiák altípusát alkotják.

Epidemiológia

A vékony rost neuropátia gyakorisága megfelelő vizsgálat hiányában nem ismert. Az „égő láb” (burning feet) és „égő száj” (burning mouth) szindrómák nagy részéért valószínűleg vékony rost diszfunkció a felelős. Diabéteszes neuropátiák kezdeti szakaszában is feltehetőleg gyakori.

Okok:

A vékony rostok érintettsége számos szerzett és örökölt neuropátiában – különösen azok korai stádiumában - dominál. A leggyakoribb okok között a diabétesz mellitusz, csökkentet glukóz tolerancia, és az alkohol szerepel. Immunmediált folyamat valószínű a Sjögren, a Guillain-Barré, a komplex regionális fájdalom szindróma, a krónikus gyulladáshoz demielinizációs polineuropátia vékony rost károsodásainak hátterében. A tisztán autonóm neuropátiák paraneoplastikus eredetűek lehetnek. Legtöbb esetben az ok azonban ismeretlen marad.

A vékony rost neuropátiák klinikai jellemzői:

A vékony rostok károsodása szenzoros és autonóm tünetekkel jár. Az égő fájdalom és hiperesztézia a legjellegzetesebb tünet, a vegetatív panaszok általában kevésbé kifejezettek. A vastag rostok kismértékben szintén érintettek lehetnek, erre utalhat a renyhe Achilles reflex és a disztális érzészavar. Diabéteszben a vékony rostok polineuropátia nélkül, izoláltan is károsodhatnak.

A klinikai képet a láb pozitív – spontán, vagy stimulus indukált – szenzoros tünetei uralják. A fájdalom égő, szűrő, sajgó jellegű. Lancináló fájdalmak is gyakoriak. A panaszok éjszakai túlsúlya jellegzetes. Hideg és meleg hiperszenzitivitás is előfordul. A neurológiai vizsgálat során észlelt tünetek szerények. Izomerő csökkenés, vagy atrofia nincs. A mély reflexek általában megtartottak. Vibrációs és helyzetérzés megtartott. A lábfejen és az ujjvégeken csökkent hő és fájdalomérzés lehet. Jelentősebb autonóm tünetek nincsenek.

A vékony rost neuropátia felismerése a jellegzetes klinikumon alapul. A rutin neurofiziológiai vizsgálatok érzékenysége és megbízhatósága elégtelen. Az eszközös vizsgálatok közül a lézerrel kiváltott válasz, ill. „punch” bőr biopszia tekinthető megbízható módszernek.

3. Az irányelv célja

A jelenlegi klinikai irányelvet a Neurológiai Szakmai Kollégium által felkért bizottság állította össze. Az irányelv célja, hogy összefoglalja a neuropátiás fájdalom diagnosztikájának lehetőségeit.

4. Célcsoportok

- Fájdalomambulanciák
- Házi orvosok,
- Neurológusok,
- Diabetológusok,
- Aneszteziológusok,
- Ortopéd szakorvosok
- Reumatológusok ,
- Rehabilitációs szakemberek
- OEP és egyéb egészségügyi biztosítók
- Egészségügyi Minisztérium

5. Az irányelvet összeállító bizottság tagjai és a véleményezők

A dokumentumot az European Federation of Neurological Societies ajánlása alapján összeállították:
a Neurológiai Szakmai Kollégium tagjai.

Az irányelvet írásban megkapta:

a Neurológiai Szakmai Kollégium minden tagja, az Országos Neurológus Szakfőorvos, Magyarországi Fájdalom Társaság honlapján közzétettük a társaság tagjai számára

6. Összeférhetlenségi nyilatkozat

Jelen irányelv összeállításához egyetlen gyógyszert forgalmazó, vagy más módon érintett cégtől a szerzők anyagi támogatást nem kaptak, érintett cégek tulajdonrészével, részvényével nem rendelkeznek.

7. Az irányelv gyakorlati kipróbálása

Az irányelvet formális gyakorlati próbának nem vetették alá, azonban az irányelvben foglaltak tükrözik a neuropátiás fájdalom diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos jelenlegi nemzetközi gyakorlatot.

8. Az irányelv érvényessége

A szakmai irányelv érvényessége: 2009. december 31.

9. A neuropátiás fájdalom diagnosztikájával és kezelésével kapcsolatos adatok áttekintésének módszere

A bizottság az ajánlások összeállításához áttekintette a rendelkezésre álló szakirodalmi adatokat. Ennek során figyelembe vette a hozzáférhető nemzetközi irányelveket, valamint a Cochrane Könyvtárban és a MEDLINE adatbázisban a neuropátiás fájdalom diagnosztikájával és gyógyszeres kezelésével kapcsolatosan talált szisztematikus leírásokat. Az irányelv összeállításakor a bizottság nem értékelté újból egyenként a klinikai vizsgálatokat, hanem a talált szisztematikus összefoglalók elemzésére támaszkodott.

A jelenlegi klinikai irányelv a klinikai kutatás rendelkezésre álló legjobb bizonyítékai alapján tesz javaslatot a neuropátiás fájdalom diagnosztikájára és gyógyszeres kezelésére.

Evidencia szintek meghatározása

A bizonyítékok szintjét és az ajánlások erejét a European Federation of Neurological Societies (EFNS) által javasolt rendszer (Brainin és mtsai, 2004) szerint adjuk meg. A bizonyítékok szintjei és az ajánlás ereje a következő:

I. Szintű vizsgálat/bizonyíték:

Megfelelő számú esetet magába foglaló, randomizált kontrollált klinikai vizsgálat, amelyben az alkalmazott módszerek (megfelelő módon történő randomizálás, előre rögzített végpontok, egyértelműen definiált bevételi és kizárási kritériumok, a vizsgálatból kiesők megfelelő elemzése, stb.) miatt kicsi a szisztematikus hiba (az ún. Torzítás) lehetősége. I. Szintű bizonyító ereje van az ilyen, kiváló módszertannal végzett vizsgálatok szisztematikus összefoglalóinak is.

II. Szintű vizsgálat/bizonyíték:

Az eredmények jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatok szisztematikus irodalmi áttekintéséből, vagy olyan jó minőségű kohorsz vagy eset-kontroll vizsgálatokból származnak, melyekben nagyon alacsony a szisztematikus hiba és a zavaró hatások esélye, vagy olyan randomizált, kontrollált vizsgálat, mely nem minden szempontból kifogástalan módszertannal készült.

III. Szintű vizsgálat/ bizonyíték:

Minden egyéb kontrollált vizsgálat (ideértve például az ún. „történelmi kontroll” csoport alkalmazását, vagy az önkontrollos vizsgálatokat is)

IV. Szintű vizsgálat/bizonyíték:

Kontroll nélküli vizsgálatok, esetsorozatok, esetismertetések, szakértői vélemények. A fentiek alapján az ajánlások ereje a következőképp határozható meg:

A):

Az adott beavatkozás hatásossága egyértelműen bizonyított (azaz: legalább egy I. Szintű vagy legalább két II. Szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá)

B):

Az adott beavatkozás hatásossága valószínű (azaz: legalább egy II. Szintű vagy legalább három III. Szintű vizsgálat egybehangzó eredménye támasztja alá)

C):

Az adott beavatkozás hatásossága lehetséges (legalább két III. Szintű vizsgálat meggyőző és egybehangzó eredménye támasztja alá)

10. A neuropátiás fájdalom diagnosztikájával kapcsolatos tudományos eredmények összefoglalása

A beteg vizsgálatának célja a fájdalom jellegének – nociceptív, neuropátiás, pszichogén, vagy ezek kombinációja – tisztázása és a fájdalom hátterében álló betegség felderítése. A neuropátiás fájdalom diagnózisa a

kórtörténeten, az általános és neurológiai vizsgálaton, a megfelelő laboratóriumi, képalkotó, elektrofiziológiai vizsgálatokon, bizonyos esetekben bőrbioptián alapszik.

Ágy melletti beteg vizsgálat

A beteg kikérdezése, az anamnézis gondos felvétele során tisztázni kell a fájdalom jellegét, helyét, erősségét és időtartamát.

A fájdalom jellege.

Az idegrendszer károsodása következtében létrejött szenzoros tünetek *negatív* (érzékiesés) és *pozitív* (parestézia) érzéstartésekben nyilvánulhatnak meg.

A neuropátiás fájdalmak felléphetnek *spontán*, vagy *stimulus által indukálva*.

A spontán fellépő fájdalom lehet *intermittáló* (nyilalló, villanyozó érzés), vagy *állandó* (folyamatos égő érzés). Gyakran kísérik parestéziák (abnormális, de nem kellemetlen) és dizesztéziák (abnormális és kellemetlen).

A mechanikus, hő, vagy kémiai *stimulus által kiváltott* fájdalom két fő típusa a *hiperalgégia* és az *alodónia*. A fájdalmas inger indukálta fokozott fájdalom a hiperalgégia, míg a fájdalomtalan stimulus által kiváltott fájdalom az alodónia.

A *mechanikus alodónia* még tovább osztályozható *dinamikus*, vagy *statikus* formára.

A dinamikus mechanikus alodónia: jellemzője, hogy az érintett területen végighúzott ecset fájdalmat vált ki. A statikus mechanikus alodóniát az adott terület tompa nyomásakor fellépő heves fájdalom jellemzi

Neurológiai vizsgálat.

A fájdalom jellegének meghatározásán túl neurológiai vizsgálaton kell tisztázni a fájdalom helyét a motoros, a szenzoros és a vegetatív tüneteket. A neurológiai vizsgálat *legfontosabb része az érzésvizsgálat*. A tapintást vattával, a fájdalmat tompa hegyű eszközzel (pl. Fogpiszkáló), a hő érzést változtatható hőmérsékletű tárgyakkal (pl. Hideg és melegvízzel teli kémcsövek), a vibrációs érzést hangvillával lehet vizsgálni. Az érzésvizsgálat eredményét részletesen és pontosan, lehetőleg standard kifejezések segítségével kell dokumentálni.

Fájdalmat mérő skálák

A fájdalom erőssége legpontosabban a verbális, a numerikus és a vizuális skálák segítségével mérhető. A verbális skála (VRS) használatkor a beteg egy listáról választja ki a fájdalom erősségének leginkább megfelelő szót. A numerikus skálák (NRS) közül a 11 pontos Likert skálát alkalmazzák leggyakrabban. A skála egyik végén lévő nulla jelenti azt, ha nincs fájdalom, a másik végén lévő tízes szám pedig a lehetséges legerősebb fájdalomnak felel meg. A *vizuális analóg skála (VAS)* a *legrégibb, legegyszerűbb és legjobban validált* fájdalommérő eszköz.

Eszközös vizsgálatok

Kvantitatív érzés vizsgálat (QST)

A kvantitatív érzésvizsgálat a szabályozható erősségű külső inger által kiváltott érzet értékelésére használt módszer. Növekvő és csökkenő erősségű ingerekkel határozható meg a fájdalom és az érzésküszöb a különböző (tapintás, fájdalom, vibráció, hő) érzéskvalitásokra. A kvantitatív érzésvizsgálat alkalmas a vékony rost neuropátia felismerésére és követésére. A módszer jól bevált a mechanikus és hő alodónia, valamint a hiperalgégia mértékének megállapítására. Az eljárással azonban nem neuropátiás fájdalmakban (pl. Reumatoid artritisz, gyulladáshos arthromialgiák) is találtak eltéréseket, ami a differenciál diagnosztikában való alkalmazását megkérdőjelezi.

Standard elektrodiagnosztikai vizsgálatok

A mindennapi gyakorlatban használt neurográfia és szomatoszenzoros kiváltott válasz vizsgálat a vastag idegrostok működéséről nyújt információt, a vékony rostok állapotának megítélésére alkalmatlanok.

Lézer ingerléssel kiváltott válasz (LEP)

A lézerrel történő ingerlés hatására kialakuló hő impulzus alkalmas a bőr felszíni rétegeiben elhelyezkedő szabad idegvégződésekre (A delta és C) szelektív stimulálására. Ezek a lézerrel kiváltott válaszok a vékony rostokon haladnak a spinothalamicus pályák és az agy felé. A kiváltott késői válaszok az A delta, az ultra késői válaszok pedig a csupasz *nociceptív pályák működését tükrözik*.

Biopszia

A hagyományos idegbiopszia általában nem alkalmas a fájdalmas neuropátiák korai diagnosztikájára, mivel a vékony rostok mennyiségének megállapítása nehézkes. A vékony, velőshüvely nélküli intraepidermális ideg rostok (IENF) vizsgálatára egyre szélesebb körben használatos a „*punch*” *bőrbioptia*. A vizsgálat során egy speciális bőrlukasztó segítségével 3 mm-es bőrmintát távolítanak el a lábszár külső felszínéről. Immunhisztokémiai módszerekkel meghatározzák az intraepidermális idegrostok sűrűségét. Az IENF sűrűségének csökkenését számos neuropátiában igazolták. A módszer

diagnosztikus és prediktív értéke nagyon magas. A vizsgálat minimálisan invazív, könnyen elvégezhető, ismétlésével a betegség követésére is alkalmas.

A funkcionális képalkotó vizsgálatok (fmri, PET), a mikroneurográfia és a nociceptív reflexvizsgálatok jelenleg elsősorban kutatási célokat szolgálnak, klinikai jelentőségük egyelőre csekély.

11. A neuropátiás fájdalom gyógyszeres kezelésével kapcsolatos tudományos eredmények összefoglalása

A neuropátiás fájdalom gyógyszeres kezelése tüneti kezelés, amelynek célja a fájdalom enyhítése és nem az alapbetegség befolyásolása. A nociceptív fájdalomban alkalmazott hagyományos analgetikumok, non-szteroid típusú gyulladáscsökkentők neuropátiás fájdalomban nem hatékonyak. Neuropátiás fájdalomban elsősorban az antidepresszánsok és az antiepileptikumok bizonyultak hatékonyak. Tekintettel arra, hogy neuropátiás fájdalomban a klinikai vizsgálatokat legtöbbször etiológia szerint csoportosított betegeken végezték, a különböző gyógyszeres kezeléseket betegségek szerint tekintjük át.

11.1 Fájdalmas polyneuropathiák kezelésében használatos gyógyszerek áttekintése

A fájdalom polyneuropathia gyakori neurológiai betegség, amelynek leggyakoribb formája a fájdalom diabeteses polyneuropathia.

Antidepresszánsok

A triciklikus antidepresszánsok (amitriptilin, nortriptilin, clomipramin, desipramin, imipramin) hatékonyságát jelentős mennyiségű bizonyíték támasztja alá. A legtöbb adat azonban kisebb terjedelmű, keresztezett elrendezésű vizsgálatból származik, amelyek túlbecsülhetik a hatást.

A szelektív szerotonin visszavétel gátló szerek (SSRI) ill. A mianserin nem bizonyultak hatékonyak klinikai vizsgálatokban.

A szerotonin és noradrenalin visszavétel gátló szerek (SNRI) (venlafaxin, duloxetin) hatékonyak.

Antiepileptikumok

A carbamazepin hatását diabeteses polyneuropathiában csak kisebb, igen kis esetszámú több évtizede végzett vizsgálatokban értékelték, amelyekben szignifikáns hatás mutatkozott, azonban ezen vizsgálatok elrendezése nem felel meg a mai korszerű követelményeknek

Az oxcarbazepin hatékonyságára vonatkozó adatok nem egyértelműek.

A lamotrigin szignifikáns hatást mutatott egy diabeteses polyneuropathia vizsgálatban.

A topiramát nem bizonyult hatékonyak több nagyobb kontrollált vizsgálatban.

A valproátra vonatkozó adatok ellentmondásosak.

A gabapentin és pregabalin rendelkezik jelenleg a legtöbb és legjobb bizonyítékkal, amelyek alátámasztják hatékonyságukat neuropátiás fájdalomban.

Opioidok

Az opioidokat hagyományosan erős nociceptív fájdalomban alkalmazták és neuropátiás fájdalomban általában nem tartották hatékonyak őket. Az utóbbi időben egyre több adat van arra, hogy a neuropátiás fájdalom kezelésében is van szerepük. Az oxycodont (tisztá opioid hatású szer) hatékonyak találták fájdalom polyneuropathiában két vizsgálatban is. Az opioid és monoaminerg hatású tramadol szintén hatékonyan csökkenti a neuropátiás fájdalmat.

Egyéb

A fentiek mellett fájdalom polyneuropathiában vizsgálták továbbá a mexiletint, helyileg alkalmazott capsaicint, memantint, dextrometorphan és a levodopát, de meggyőző hatás egyik esetében sem mutatkozott.

HIV-fertőzéshez és kemoterápiás kezeléshez társuló neuropátia

Ezek a neuropátiák a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok alapján kevésbé jól reagálnak kezelésre. A HIV-fertőzéshez társuló neuropátiában pl. Sem a gabapentin, sem az amitriptilin nem csökkentette szignifikánsan a fájdalmat. Ciszplatin okozta neuropátiában pedig a nortriptilint vizsgálták és csak minimális hatásról számoltak be.

11.2 Posztherpeszes neuralgia kezelésében használatos szerek áttekintése

A posztherpeszes neuralgia a herpes zoster hosszan fennálló fájdalom következménye. Gyakrabban alakul ki idősekben valamint akkor, ha az akut fázisban is erős fájdalom társult. A fájdalomra különösen jellemző az allodynia.

Antidepresszánsok

A triciklikus antidepresszánsok közül hatékonyak bizonyult az amitriptilin, a nortriptilin és a dezipramin.

Antiepileptikumok

A gabapentin (1800-3600 mg adagban) és a pregabalin (150-600 mg adagban) következetesen hatékonyan bizonyult nagyszabású, kontrollált klinikai vizsgálatokban. Egy vizsgálatban nagyon jó eredményekről számoltak be valproát kezelés mellett.

Helyileg alkalmazott kezelések

Három kontrollált vizsgálatban az 5%-os lidocain tapasz ismételt alkalmazása hatékonynak bizonyult. Két vizsgálatban a 0,075%-os capsaicin is jó hatású volt, azonban mellékhatásként égő érzést okozott.

Opioidok

Az oxiconon, morfin és a metadon hatékonyak bizonyultak posztherpeszes neuralgiában két kontrollált vizsgálatban. Egy vizsgálatban az elhúzódó felszabadulású morfin (átlagosan 91 mg/nap adagban), nortriptilinnel összehasonlítva, szignifikánsan jobban csökkentette a fájdalmat; a metadon hatása azonban hasonló volt mint a triciklikus antidepresszánsoké. Opioid kezelésben részesülő betegek azonban szignifikánsan gyakrabban szakították meg a kezelést mellékhatások miatt.

11.3 Trigemínus neuralgia

A trigemínus neuralgia paroxysmalis, elektromos áramszerű, rövid ideg tartó arcfájdalommal jár. A fájdalom lehet spontán vagy inger által kiváltott. Idiopathiás trigemínus neuralgiáról beszélünk akkor, ha a tüneteket a n. Trigemínus neurovascularis kompressziója okozza vagy ha az ok nem ismert, ill. Szimptomás trigemínus neuralgia esetén a tüneteket más betegség, pl. Kisagy-híd szögleti tumor vagy sclerosis multiplex okozza. A szimptomás trigemínus neuralgia általában rosszabbul reagál kezelésre.

Antiepileptikumok

Leggyakrabban carbamazepint alkalmaznak (200-1200 mg/nap adagban) a trigemínus neuralgia kezelésére. A carbamazepin mind a paroxysmusok intenzitását, mind a frekvenciáját hatékonyan csökkenti. A carbamazepin alkalmazását azonban előnytelen farmakokinetikai tényezők és időnként kifejezett mellékhatások jelentkezése nehezíti.

Az oxcarbazepin hasonlóan hatékonyak bizonyult mint a carbamazepin három, az oxcarbazepint a carbamazepinnel összehasonlító dupla-vak klinikai vizsgálatban. Ezekben a vizsgálatokban azonban nem volt placebo kontroll és csak egyet közöltek részletesen.

Mind az oxcarbazepin, mind a carbamazepin hatása csökken idővel.

A lamotrigin (400 mg/nap adagban) adjuváns kezelésként egy kisebb vizsgálatban hatékony volt.

Több más antiepileptikum (clonazepam, gabapentin, valproát) is hatásos volt trigemínus neuralgiában, de csak kisebb, nem kontrollált vizsgálatok eredményei állnak rendelkezésre.

Egyéb gyógyszerek

Kiseb vizsgálatokban kimutatták, hogy a baclofen csökkenti a paroxysmusok frekvenciáját.

Szimptomás trigemínus neuralgia

A sclerosis multiplexhez társuló trigemínus neuralgiát csak kisebb klinikai vizsgálatokban vizsgálták, amelyekben a lamotrigin, gabapentin és a topiramát előnyös hatásáról számoltak be. A hátsó scalai tumorokhoz társuló trigemínus neuralgia kezelése elsősorban sebészi.

11.4 Centrális fájdalomban használt szerek áttekintése

A centrális fájdalom központi idegrendszeri károsodás következménye. Okozhatja egyebek közt stroke, gerincvelősérülés vagy sclerosis multiplex.

Triciklikus antidepresszánsok

Az amitriptilin poszt-stroke fájdalomban egy kisebb vizsgálatban hatékonyabb volt mint a carbamazepin, míg egy nagyobb, gerincvelősérüléshez társuló fájdalom vizsgálatban nem észlelték szignifikáns hatást.

Antiepileptikumok

A lamotrigin egy poszt-stroke fájdalom vizsgálatban hatékony volt, míg egy traumás gerincvelősérülteken végzett vizsgálatban nem mutatott szignifikáns hatást, csak az utólagos alcsoport elemzésben.

A gabapentin és a pregabalin mindkettő szignifikánsan csökkentette a fájdalmat gerincvelősérültekben, míg a valproát nem volt hatékony.

Opioidok

Csak egy vegyes, peripheriás és centrális fájdalomban végzett levorphanol vizsgálat áll rendelkezésre, amely azt mutatta, hogy a levorphanol magasabb adagban hatékonyabb, mint alacsonyabb adagban és nem volt különbség a különböző eredetű neuropathiás fájdalom szindrómák között.

Egyéb gyógyszerek

A közelmúltban kipróbálták a cannabinoid származékokat sclerosis multiplexhez társuló fájdalomban. Az per os adagolt cannabinoid, a dronabinol 5-10 mg/nap adagban szignifikánsan jobb volt mint a placebo kezelés, hatott az állandó és a paroxysmalis fájdalomra, de nem a mechanikus allodyniára. Egy másik vizsgálatban a fájdalmat és az alvást is javította.

12. Eddigi irányelvek

A neuropátiás fájdalom diagnosztikájával és gyógyszeres kezelésével kapcsolatban eddig nem készült hazai irányelv. A jelenlegi ajánlás a Neurológiai Társaságok Európai Szövetségének (EFNS) 2004-ben (diagnosztika) és 2006-ban (gyógyszeres kezelés) kiadott irányelveinek felhasználásával készült.

13. A Neurológiai Szakmai Kollégium ajánlásai

Fentiek áttekintése után a Neurológiai Szakmai Kollégium a neuropátiás fájdalom diagnosztikájára és gyógyszeres kezelésére az alábbi ajánlásokat fogalmazza meg:

13.1. Diagnosztika

Ágy melletti betegvizsgálat

A neuropátiás fájdalom diagnosztikájában első rendű jelentősége van a beteg részletes neurológiai vizsgálatának, a melynek legfontosabb része az érzőköri vizsgálata (C).

Fájdalmat mérő skálák használata

Javasolt a fájdalom erősségének és különböző (spontán, inger által kiváltott) komponenseinek különálló pontozása, de ugyanazon skála segítségével. A legegyszerűbb skálák használhatóak legjobban. A verbális skálák (VRS) is sok beteg számára könnyűek, azonban hazánkban jelenleg a vizuális analóg skála (VAS) javasolható. A vizuális analóg skála gyógyszervizsgálatokban is jól alkalmazható (C)

Kvantitatív érzésvizsgálat (QST)

A kvantitatív érzésvizsgálattal észlelt kóros eltérés nem bizonyítja a fájdalom neuropátiás jellegét. A vizsgálat eszköz és időigényes, hétköznapi alkalmazása nehézkes (B). A módszer azonban alkalmas a kezelésnek az allodíniára és a hiperalgéziára gyakorolt hatásának lemérésére (A).

Hazánkban a mechanikus allodínia és hiperalgézia vizsgálatára egyszerű eszközök javasoltak, mint ecset, vagy von Frey filamentum használata ajánható a jelenlegi technikai feltételek mellett.

Standard elektrodiagnosztikai vizsgálatok

Elektroneurográfiával és szomatoszenzoros kiváltott válasz vizsgálattal kimutatható, lokalizálható a perifériás és centrális szenzoros rostok károsodása, továbbá meghatározható a károsodás súlyossága. Használatuk rutinszerűen nem ajánlott a neuropátiás fájdalom diagnosztikájában. A nociceptív pályák vizsgálatára ezek a módszerek nem alkalmasak (A).

Lézer ingerléssel kiváltott válasz (LEP)

A lézerrel kiváltott válasz (LEP) a nociceptív pályák legkönnyebben és legmegbízhatóbban kivitelezhető neurofiziológiai vizsgálati módszere. A lézerrel kiváltott késői válaszok jól használhatóak a perifériás és centrális neuropátiás fájdalom diagnosztikájában (B). Hazánkban az irányelv írásának időpontjában nem hozzáférhető.

Biopszia

A punch bőrbíopszia diagnosztikus és prediktív értéke nagyon magas. A módszer biztonságos és megbízható (A). Hazánkban az irányelv írásának időpontjában nem hozzáférhető eljárás

13.2 Gyógyszeres kezelés

Az első választandó szer kiválasztásakor nem csak a klinikai vizsgálatok eredményein alapuló hatékonyságot kell figyelembe venni, hanem a hatékonyság/biztonságosság arányát is. Emellett fontos a fájdalommal összefüggő komorbiditások (pl. Alvászavar, hangulatzavar) és az életminőség értékelése is. A neuropátiás fájdalomban a hatékonyság vonatkozásában legmagasabb szintű evidenciával ill. Ajánlással (A) rendelkező szerek a triciklikus antidepresszánsok, a gabapentin és a pregabalin. Monoterápia elégtelensége esetén egyes esetekben megpróbálható a kombinált kezelés. Egyelőre csak a gabapentin/morfín és a gabapentin/venlafaxin kombináció pozitív hatását mutatták ki (C).

Fájdalmas polyneuropathiák

A szintű evidenciával rendelkező, bizonyítottan hatékony gyógyszeres kezelések: triciklikus antidepresszánsok, duloxetin, venlafaxin, gabapentin, pregabalin, opioidok és tramadol. A *duloxetint* vagy *venlafaxint* hatása mérsékelt, mint a triciklikus antidepresszánsoké, azonban alkalmazásuk biztonságosabb és fokozott cardiovascularis kockázatú betegekben akár első kezelésként is alkalmazhatók.

B szintű evidenciával bírnak az *opioidok* és a *lamotrigin*, amelyek szóba jönnek második választandó kezelésként.

A HIV-fertőzéshez társuló polyneuropathia gyakorlatilag nem reagál a legtöbb vizsgált gyógyszeres kezelésre.

Posztherpeszes neuralgia

A szintű evidenciával rendelkező, bizonyítottan hatékony gyógyszeres kezelések: triciklikus antidepresszánsok, gabapentin, pregabalin és opioidok.

Első választandó kezelésként *triciklikus antidepresszáns* vagy *gabapentint/pregabalint* javasolunk. Idősebb vagy elsősorban allodyniáról beszámoló betegek esetén *lidocain tapasz* alkalmazása is szóba jön (B szintű evidencia).

Második választandó kezelésként javasoltak az *opioidok*, amelyek ugyan bizonyítottan hatékonyak, de mellékhatásaik gondot okoznak.

Trigeminus neuralgia

A szintű evidenciával rendelkezik a carbamazepin, B szintű evidenciával rendelkezik az oxcarbazepin. Az oxcarbazepinre vonatkozó evidencia kevésbé erős, azonban biztonságosabb, mint a carbamazepin. A baclofen és a lamotrigin csak C szintű evidenciával bír.

Első választandó kezelésként *carbamazepint* vagy *oxcarbazepint* javasolunk. Mivel a trigeminus neuralgia nem szűnik meg idővel, azonban hosszabb-rövidebb remissziók előfordulnak, a beteget meg kell tanítani arra, hogy az adagot a paroxysmusok frekvenciájához igazítsák. Tartós és adekvát gyógyszeres kezelésre nem reagáló, gondosan kivizsgált (lásd neurovascularis kompresszió) betegekben nem-deszuktív idegsebészeti beavatkozások jó eredményhez vezethetnek.

Carbamazepinre vagy oxcarbazepinre nem reagáló betegekben meg lehet próbálni a *lamotrigin* vagy a *baclofen* adjuválását, főként ha idegsebészeti beavatkozás ellenjavallt vagy a beteg nem egyezik bele.

Centrális fájdalom

Mivel kevés és alacsony betegszámú vizsgálat áll rendelkezésre centrális fájdalomban, a kezelés a peripheriás neuropátiás fájdalomban érvényes elveken alapulhat. Jelenleg első választandó kezelésként *lamotrigint*, *gabapentint*, *pregabalint* vagy *triciklikus antidepresszáns* egyaránt javasolható poszt-stroke és gerincvelősérülés utáni fájdalomban (B).

Egyéb neuropátiás fájdalom szindrómák (pl. Daganatos infiltrációhoz társuló fájdalom, fantomfájdalom, posztoperatív/poszttraumás idegkárosodás okozta fájdalom, sclerosis multiplexben, Guillain-Barré szindróma ill. A több különböző egyéb okkal bíró neuropátiás fájdalom) A többi neuropátiás fájdalom szindrómákban alkalmazott gyógyszerek általában megfelelőek (C), azonban úgy tűnik a daganatos infiltrációhoz társuló neuropátiás fájdalom rosszabbul reagál a kezelésre.

13.3 A neuropátiás fájdalom szindrómákban alkalmazott gyógyszerek mellékhatásai és adagolás **Triciklikus antidepresszánsok**

A triciklikus antidepresszánsok leggyakoribb mellékhatásai: szájszárazság, székrekedés, izzadás, szédülés, látászavar, álomosság, palpitáció, orthostaticus hipotonia és vizeletelési nehezítettség. Felmerült továbbá a hirtelen szívhalál és a triciklikus antidepresszáns közötti összefüggés, ezért óvatosság ajánlott fokozott cardiovascularis kockázatú betegekben. A triciklikus antidepresszánsokat fokozatosan kell beállítani és este, lefekvés előtt kell bevenni. Az amitriptilin átlagos adagja 75 mg/nap.

SNRI szerek

A duloxetin és a venlafaxin alkalmazása biztonságosabb, mint a triciklikus antidepresszánsoké.

A duloxetin leggyakoribb mellékhatásai: émelygés, hányás, székrekedés, aluszékonyság, szájszárazság, fokozott izzadás, étvágytalanság és gyengeség. A duloxetin optimális adagja 60 mg/nap.

A venlafaxin leggyakoribb mellékhatásai: agitáció, hasmenés, emelkedett májenzimek, hipertensio, hiponatremia. A venlafaxin magas adagokban (150-225 mg/nap) hatékony.

Carbamazepin/oxcarbazepin

A carbamazepin gyakran okoz mellékhatásokat: bágyság, szédülés, egyensúlyzavar. Ellenőrizni kell min. Egy évig a vércépet és a májfunkciót ill. Az enzimindukciós hatás miatt megváltozhat más gyógyszerek metabolizmusa. A gyógyszer adagját fokozatosan kell felemelni, hatékony adagja 200-1200 mg/nap.

Az oxcarbazepin nem okoz enzimindukciót, de hiponatremia fokozott kockázata áll fenn, főként az idősebb betegekben. Az egyéb mellékhatások vonatkozásában a carbamazepinnel összehasonlítva jobb toleranciát említenek, ez azonban nincs alátámasztva következetesen klinikai vizsgálatokból származó adatokkal. Az oxcarbazepin hatékony adagja 600-1800 mg/nap.

Gabapentin/pregabalin

A gabapentin és a pregabalin leggyakoribb mellékhatásai: szédülés, aluszékonyság, peripheriás oedema, szájszárazság. A gabapentin jól tolerálható magas, 2400 mg feletti adagokban is, míg a pregabalin tolerálhatóság romlik magas (600 mg/nap) adagok mellett.

A gabapentin hatékony adagja 1200-3600 mg/nap, lassabban kell beállítani és naponta háromszor adagolni.

A pregabalin hatékony adagja 150-600 mg/nap, gyorsan, néhány nap alatt be lehet állítani és naponta kétszer kell adagolni.

Lamotrigin

A lamotrigin általában jól tolerálható. Leggyakoribb mellékhatásai: szédülés, émelygés, fejfájás és fáradékonyság. Ritkán súlyos bőrtüneteket idézhet elő, amely miatt nagyon lassan szabad emelni az adagot, 25 mg-mal kezdve és minden második héten 25 mg-mal emelve. Hatékony adag: 200-400 mg/nap.

Opioidok/tramadol/

Az opioidok leggyakoribb mellékhatásai: székrekedés, bágyadtság, émelygés, szédülés és hányás. Klinikai vizsgálatokban meglepően jó tolerabilitásról számoltak be, azonban ezek a rövid-távú vizsgálatok nem alkalmasak a tolerancia és függőség veszélyének megítélésére. Az oxycodon hatékony adagja 10-120 mg/nap, a morfiné 300 mg/nap.

A tramadol leggyakoribb mellékhatásai: szédülés, szájszárazság, émelygés, székrekedés és aluszékonyság. Fokozott az epilepsziás roham kockázata. Szerotoninerg szindróma alakulhat ki, ha más szerotoninerg szerekkel (pl. SSRI szerekkel) együtt adják. Fokozatosan kell beállítani. A hatékony adag: 200-400 mg/nap.

Lidocain tapasz

Szisztémás felszívódás alig tapasztalható és csak enyhe helyi irritációról számoltak be. Naponta maximum négy tapasz és maximum 12 órán keresztül alkalmazható a fájdalmas területen.

13.4 Magyarországon elérhető készítmények

Triciklikus antidepresszánsok

Amitriptilin:

Clomipramin:

Imipramin

SNRI szerek

Duloxetin:

Venlafaxin

Antiepileptikumok

Carbamazepin

Gabapentin:

Lamotrigin:

Oxcarbazepin:

Pregabalin:

Topiramát:

Valproát:

Opioidok

Oxycodon:

Tramadol:

Egyéb

Baclofen:

14. Költséghatékonysági elemzés

Az irányelvhez jelenleg nem csatlakozik költséghatékonysági elemzés.

15. APPENDIX

A diabeteses neuropathia kezelésével kapcsolatban a lenti idézett irányelv 5.3.2. Pontjában történik utalás az alfa-liponsavra és a benfotiaminra, mint oki terápiás lehetőségre vonatkozóan.

**Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve
A diabetes mellitus kórismézése, a cukorbetegség kezelése
és gondozása a felnőttkorban**

Készítette: A Belgyógyászati Szakmai Kollégium és a Magyar Diabetes Társaság

16. Hivatkozások:

1. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain
European Journal of Neurology 2006, 13:1-17.
2. Besson JM: The neurobiology of pain.
Lancet 1999;353:1610-1615
3. Cruccu G, Anand P, Attal N, Garcia-larreal, Haanpaa M, Jorum E, Serra J, Jensen TS.
EFNS guidelines on neuropathic pain assessment
European Journal of Neurology 2004,11:153-162
4. Rovert H. Dworkin et al. Advances in Neuropathic Pain: Diagnosis, Mechanisms, and Treatment Recommendations
Arch Neurol. 2003;60:1524-1534
5. Gibbons CH et al. The utility of skin biopsy for prediction of progression in suspected small fiber neuropathy.
Neurology 2006;66:256-258
6. Gordon A. Irving. Contemporary assessment and management of neuropathic pain
Neurology 2005 64: S21-27.
7. Jensen TS, Baron R. Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain.
Pain 2003;102:1-8
8. Lacomis D. Small-fiber neuropathy.
Muscle Nerve 2002;26:173-188
9. Lauria G. Small fibre neuropathies.
Current Opinion in Neurology 2005;18:591-597
10. Lauria G et al. EFNS guidelines on the use of skin biopsy in the diagnosis of peripheral neuropathy.
European Journal of Neurology 2005;12:747-758
11. Truin A et al. Laser-evoked potentials: normative values
Clinical Neurophysiology 2005;116:821-826
12. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain; aetiology, symptoms, mechanisms, and management.
Lancet 1999;353:1959-1964
13. Wolfe GI, Barohn RJ. Painful peripheral neuropathy.
Curr Treat Options Neurol 2002; 4: 177-188
14. Wolfe GI, Trivedi JR: Painful peripheral neuropathy and its nonsurgical treatment.
Muscle Nerve 2004 30;3-19